

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of)	
)	
FANNY ASTRUC et al.)	Group Art Unit:
)	
Application No.:)	Examiner:
)	
Filed: JANUARY 30, 2004)	Confirmation No.:
)	
For: INVERT EMULSIONS COMPRISING)	
DHEA)	

SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign applications in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed:

FRANCE Patent Application No. 01/10398

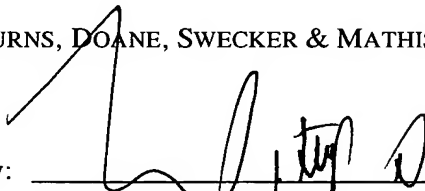
Filed: AUGUST 2, 2001

In support of this claim, enclosed are certified copies of said prior foreign applications. Said prior foreign applications were referred to in the oath or declaration. Acknowledgment of receipt of the certified copies is requested.

Respectfully submitted,

BURNS, DOANE, SWECKER & MATHIS, L.L.P.

Date: JANUARY 30, 2004

By: 
NORMAN H. STEPNO
Registration No. 22,716

P.O. Box 1404
Alexandria, Virginia 22313-1404
(703) 836-6620



3

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 09 JAN. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354°01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

OB 540 W 1260899

REMISE DES PIÈCES DATE 75 INPI PARIS LIEU		à l'INPI	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		0110398 - 2 AOUT 2001	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA01294/NR		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL - DPI Christophe ANDRAL 6 rue Sincholle 92585 CLICHY CEDEX	
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date / /
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date / /
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date / /
		N°	
3 TITRE DE L'INVENTION			
Composition de type émulsion inverse contenant de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés, et ses utilisations en cosmétique et en dermatologie			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.	
Prénoms			
Forme juridique		S.N.C.	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse		Sophia Antipolis - 635, route des Lucioles	
Rue			
Code postal et ville		06560 VALBONNE	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 2 AOUT 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0110398 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Révisé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		OA01294/NR	
6 MANDATAIRE			
Nom		ANDRAL	
Prénom		Christophe	
Cabinet ou Société		L'OREAL	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	6 rue Bertrand Sinholle	
	Code postal et ville	92585	CLICHY CEDEX
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.47.56.80.65	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.47.56.73.88	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 2.08.2001 Christophe ANDRAL		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

L'invention concerne une nouvelle composition de type émulsion inverse contenant de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, et ses utilisations en cosmétique et en dermatologie

- 5 La peau humaine est constituée de deux compartiments, à savoir un compartiment profond, le derme, et un compartiment superficiel, l'épiderme.

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire
10 composée elle-même principalement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Il contient également des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses.

- 15 L'épiderme est en contact avec l'environnement extérieur. Son rôle consiste à protéger l'organisme de la déshydratation et des agressions extérieures, qu'elles soient chimiques, mécaniques, physiques ou infectieuses.

L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de cellules qui
20 sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau.

Les cellules constituant l'épiderme sont délimitées par un domaine lipidique. Les lipides
25 épidermiques sont synthétisés principalement dans l'épiderme vivant. Ils sont essentiellement constitués de phospholipides, de sphingolipides, de cholestérol, d'acides gras libres, de triglycérides, d'esters du cholestérol et d'alcanes. Au cours de la différenciation cellulaire, les phospholipides dont le rôle consiste à élaborer la structure fluide des membranes cellulaires des couches vivantes de l'épiderme, sont
30 peu à peu remplacés par un mélange composé en majeure partie d'acides gras, de cholestérol et de sphingolipides, constituants essentiels de la couche cornée de l'épiderme (stratum corneum).

Les lipides du ciment inter-cornéocytaire de la peau, et notamment les céramides, sont
35 organisés en bi-couches lamellaires ou feuilletés et participent à la cohésion du stratum

corneum en vue de maintenir l'intégrité de la barrière et son rôle protecteur, antipénétration et anti-irritation notamment.

5 On comprend qu'une activation du métabolisme au niveau des cellules vivantes de l'épiderme, ou un accroissement de la prolifération cellulaire au niveau des couches vivantes, se traduiront par une augmentation du contenu de l'épiderme en phospholipides (sphingomyéline | phosphatidylinositol ou phospholipides membranaires, respectivement) et résulteront en une augmentation de la taille ou du nombre des cellules vivantes, c'est-à-dire en un épaissement de l'épiderme.

10

Cette activation physiologique permettra ainsi prévenir ou de lutter contre les signes du vieillissement chronologique ou actinique ainsi que contre certaines pathologies cutanées.

15 En effet, on sait qu'au cours du vieillissement chronobiologique, en particulier à la ménopause, on observe une atrophie de l'épiderme résultant d'un ralentissement général du métabolisme cellulaire et qui est pour partie responsable de l'apparition de rides et ridules. L'atrophie de l'épiderme a également été identifiée comme l'un des signes histologiques du photovieillissement (Gilchrest B.A., Skin and Aging Processes,
20 1989, CRC Press).

Ce processus est également présent au niveau d'autres muqueuses, notamment lors de l'atrophie vulvaire ou vaginale.

25 On comprend donc l'intérêt de disposer d'un moyen facilitant la multiplication ou le métabolisme cellulaire, en particulier des cellules vivantes de l'épiderme, pour prévenir ou lutter contre l'atrophie de l'épiderme et redonner ainsi à la peau un aspect jeune.

30 La DHEA ou déhydroépiandrostérone, également connue comme 3-beta-hydroxyandrosterone-5-en-17-one ou dehydroisoandrosterone ou trans-dehydroandrosterone ou prasterone, est un stéroïde naturel produit essentiellement par les glandes corticosurrénales.

35 La DHEA exogène, administrée par voie topique ou orale, est connue pour sa capacité à promouvoir la kératinisation de l'épiderme (JP-07196467) et à traiter les peaux

sèches en augmentant la production endogène et la sécrétion de sébum et en renforçant ainsi l'effet barrière de la peau (US-4,496,556). Il a également été décrit dans le brevet US-5,843,932 l'utilisation de la DHEA pour remédier à l'atrophie du derme par inhibition de la perte de collagène et de tissu conjonctif. Enfin, la

5 Demanderesse a mis en évidence la capacité de la DHEA à lutter contre l'aspect papyracé de la peau (FR-2803513), à moduler la pigmentation de la peau et des cheveux (EP-1092423) et à lutter contre l'atrophie de l'épiderme. Ces propriétés de la DHEA en font un candidat de choix comme actif anti-âge.

10 Mais la DHEA présente la difficulté d'être très faiblement soluble dans les solvants cosmétiques ou pharmaceutiques couramment utilisés tels que l'eau, les huiles polaires ou apolaires.

Il est en effet connu que la DHEA ne se solubilise que difficilement dans les milieux

15 aqueux, ce qui limite sa formulation dans des compositions cosmétiques ou dermatologiques appliquées par voie topique ou orale. Elle a ainsi tendance à recristalliser.

La DHEA présente en effet plusieurs formes polymorphiques dont le type et la

20 répartition peuvent être mal contrôlés, car dépendants de conditions environnementales et de la manière de préparer le principe actif (Chang et al, J. Pharm. Sci. 84 :1169-1179 (1995)). Il existe entre trois et cinq formes polymorphiques anhydres et au moins trois formes hydratées. Ces formes polymorphiques ne peuvent être distinguées que par des techniques analytiques telles que diffraction aux rayons X,

25 spectroscopie infrarouge et DSC (differential scanning calorimetry) (WO-00/54763). Selon la source d'approvisionnement en DHEA, il peut y avoir une répartition polymorphique variable de la matière première, ce qui peut potentiellement entraîner des variations significatives de la biodisponibilité thérapeutique et de l'efficacité.

30 Il s'ensuit une perte d'efficacité et une incertitude quant à la dose de DHEA plus ou moins importante présente dans ces compositions, selon le degré de recristallisation, ce qui va à l'encontre de l'objectif recherché. En outre, cette recristallisation peut modifier la stabilité globale de ces compositions ainsi que leur aspect, ce qui peut détourner l'utilisateur de celles-ci.

Par ailleurs, la maîtrise de la stabilité d'une dispersion particulière peut s'avérer difficile à réaliser.

Dans le tableau I figurent les différents exemples montrant la faible solubilité de la

5 DHEA dans une phase lipophile :

Tableau I

NOM INCI	Solubilité (%w/w)
Caprylic / capric triglycerides	1.77%
Huile de sésame	1.40%
Isopropyl palmitate	1.37%
Mineral oil	1.00%
Octyl palmitate	1.00%
Cetearyl isononanoate	0.83%
Dimethicone	0.17%
Squalane	0.10%
Cyclomethicone	0.04%

10 Ces solubilités maximales de la DHEA ont été mesurées après 12h d'agitation barreau aimanté, à température ambiante, avec un excès de principe actif dans l'excipient à analyser. La suspension est ensuite filtrée (1.2µm) puis le filtrat est dosé en HPLC.

15 Au-delà de la concentration mesurée, il y a recristallisation de la DHEA à température ambiante.

20 Malgré cela, la forme galénique la plus couramment utilisée aujourd'hui est l'émulsion huile dans eau dans laquelle la DHEA est incluse dans la phase lipophile. Mais cette solution reste peu satisfaisante car pour répondre à un objectif de concentration en actif ayant une efficacité thérapeutique quantifiable, il faudrait des concentrations en huiles solvantes très élevées, conduisant à des produits sans aucun doute peu agréables à utiliser ; tout en étant limités en concentration de DHEA.

25 L'élaboration d'une émulsion inverse (par émulsion inverse, on entend une émulsion de type : phase hydrophile dispersée dans phase lipophile) comme alternative n'était

pas évidente pour l'homme du métier compte tenu des difficultés connues de solubilité de la DHEA dans l'eau.

5 L'utilisation d'autres solubilisants hydrophiles comme le propylène glycol n'était également pas naturelle pour l'homme du métier compte tenu que les fortes concentrations nécessaires n'étaient pas favorables à une bonne stabilité et un toucher cosmétique acceptable.

10 L'obtention d'une bonne tolérance avec des solubilisants comme le propylène glycol n'était également pas évidente car il avait été montré chez l'homme des phénomènes d'intolérance cutanée, par exemple chez l'homme sain (Motoyoshi et al, Cosmet and toiletries, 99, 83-89, 1984) où le propylène glycol apparaissait comme irritant à fortes concentrations mais seulement sous occlusion.

15 Enfin une utilisation d'une composition de type eau dans huile avait été évoquée dans l'art antérieur. Ainsi, FR-2777194 décrit une composition cosmétique ou dermatologique de type eau-dans huile contenant 10 à 50 % d'un hydrocarbure liquide saturé ramifié en C20 à C40 ou d'un mélange de tels hydrocarbures, 1 à 47 % d'un phospholipide naturel ou d'un mélange de phospholipides naturels et 50 à 80 % d'eau.
20 Or même si la DHEA est mentionnée de façon générique dans une liste extensive de composés actifs, aucune donnée concrète n'est fournie. Outre l'absence de réalisation effective dans cet art antérieur, l'homme du métier n'était pas enclin à suivre cette voie de formulation compte tenu du fort pourcentage d'eau enseigné dans FR-2777194 (50 à 80%) et de la faible solubilité de la DHEA dans l'eau (solubilité maximum de 0,02
25 mg/ml), dans laquelle la DHEA précipite très rapidement.

En outre, l'enseignement de cet art antérieur est principalement centré sur l'utilisation de phospholipides et non sur l'obtention de formulations utilisables pour des dérivés complexes comme la DHEA, et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou
30 biologiques.

Or les phospholipides présentent une stabilité chimique limitée vis à vis des phénomène d'oxydation ce qui n'encourageait pas l'homme du métier à utiliser ce document dans sa recherche de formulations stables à la base de DHEA ou analogues

Il existait donc un besoin d'une composition permettant de répondre à un ou plusieurs des aspects suivants : disposer d'une bonne stabilité au froid et à la chaleur, en particulier quant au maintien de la taille des globules et à l'absence de déphasage, avoir une bonne résistance vis-à-vis des phénomènes d'oxydation, permettre une
5 bonne stabilité et biodisponibilité de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, présenter une bonne tolérance cutanée. Il est également utile de pouvoir disposer d'une composition autorisant une forte fraction volumique dispersée. Il est par ailleurs utile que la préparation de telles compositions bénéficie d'un mode de préparation avantageux.

10

Or la Demanderesse a mis au point de façon surprenante une formulation de type glycol dans huile qui permet de s'affranchir des différents problèmes liés aux aspects mentionnés ci-dessus en permettant notamment de disposer d'une bonne stabilité de la composition en tant que telle mais aussi de permettre une bonne stabilité et
15 biodisponibilité de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques qu'elle contient. La composition selon l'invention a également l'avantage de présenter une bonne tolérance cutanée et d'autoriser une forte fraction volumique dispersée.

20 Il a notamment été découvert qu'il est possible d'utiliser la bonne solubilité de la DHEA à des taux élevés dans des glycols hydrophiles (mise en évidence par la demanderesse) pour obtenir une formulation stable tout en évitant la recristallisation du principe actif.

25 L'invention se rapporte donc à une composition contenant de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, caractérisée en ce que la composition est une émulsion inverse contenant une phase hydrophile dispersée glycolique ou hydroglycolique, une phase continue lipophile et un émulsionnant de HLB compris entre 2 et 7.

30

Par le terme HLB, on entend le Rapport Hydrophile/Lipophile ou « Hydrophilic/Lipophilic Balance (HLB) » qui correspond à l'équilibre entre la dimension et la force du groupe hydrophile et la dimension et la force du groupe lipophile de l'émulsionnant.

35

L'invention permet également de s'affranchir des problèmes occasionnés par le polymorphisme de la DHEA et également d'obtenir une bonne biodisponibilité de l'actif dans la peau, la DHEA étant utilisée de façon sous forme solubilisée.

- 5 Par forme solubilisée, on entend une dispersion à l'état moléculaire dans un liquide, aucune cristallisation de l'actif n'étant visible à l'œil nu ni même au microscope optique en polarisation croisée.

- 10 La formulation de la DHEA, et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, solubilisés dans une phase glycolique ou hydroglycolique en émulsion inverse permet ainsi, de manière surprenante de s'affranchir des problèmes de recristallisation, par mûrissement (Kabalnov et AL, J.Colloïd and Interface Science, 118(1987)590-597) de cette dernière.

- 15 La présente invention consiste donc à faire des émulsions inverses, contenant une phase hydrophile glycolique ou hydroglycolique, parfaitement stables (taille des globules et viscosité), même à forte fraction volumique dispersée, ne montrant aucune recristallisation significative de la DHEA, et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques.

20

- Par précurseurs de la DHEA, on entend ses précurseurs biologiques immédiats ou substrats, ainsi que ses précurseurs chimiques. Des exemples de précurseurs biologiques sont la Δ^5 -prégnénolone, la 17 α -hydroxy prégnénolone sans que cette liste soit limitative. Des exemples de précurseurs chimiques sont les sapogénines
25 telles que la diosgénine (ou spirost-5-en-3-beta-ol), l'hécogénine, l'acétate d'hécogénine, le smilagénine et la sarsapogénine, ainsi que les extraits naturels en contenant, en particulier le fenugrec et les extraits de Dioscorées telle que la racine d'igname sauvage ou « Wild Yam », sans que cette liste soit limitative.

- 30 Par dérivés de la DHEA, on entend aussi bien ses dérivés métaboliques que ses dérivés chimiques. Comme dérivés métaboliques, on peut citer notamment la 7- α -OH-DHEA, la 7- β -OH-DHEA, la 7-céto-DHEA, la Δ^5 -androstène-3,17-diol et la Δ^4 -androstène-3,17-dione, sans que cette liste soit limitative. Comme dérivés chimiques, on peut citer également les esters, tels que les esters d'acides hydroxycarboxyliques et

de DHEA décrits dans US5736537 ou les autres esters tels que le salicylate, l'acétate, le valérate et l'énanthate de DHEA.

La composition selon l'invention est de préférence adaptée à une application topique sur la peau, les phanères et/ou les muqueuses. Elle renferme généralement un milieu physiologiquement acceptable et une quantité de composé à base de DHEA suffisante pour obtenir l'effet recherché. La proportion pondérale de DHEA, et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, par rapport au poids total de la composition peut ainsi être comprise entre 0.001% et 20% (poids/poids), par exemple entre 0,1 et 20%, en particulier entre 0.2% et 10%, notamment entre 0,2 et 4 %, par exemple entre 0,2 et 2%.

Les glycols à considérer dans la présente invention peuvent être définis comme des alkylène ou des poly alkylène glycols. A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les alkylènes et polyalkylènes glycols (C1 à C6) tel que l'éthylène glycol, le polyéthylène glycol (2 à 20 monomères), le propylène glycol, le dipropylène glycol, le butylène glycol, le pentylène glycol, l'hexylène glycol. Ils peuvent être oxyéthylénés ou non (2 à 50 OE). Les préférés, selon l'invention, sont l'hexylène glycol, le propylène glycol et le dipropylène glycol.

Les glycols utilisables selon l'invention auront avantageusement comme paramètre de solubilité un δ_p inférieur à 10 étant entendu que les 3 paramètres de solubilité de Hansen : δ_d , δ_p et δ_h caractérisent, pour un constituant donné, les énergies correspondant respectivement aux interactions dispersives, polaires et de type liaisons hydrogène existant entre les molécules de ce constituant, δ_p caractérisant plus particulièrement les forces d'interaction de Debye entre dipôles et étant fonction du nombre d'atomes d'oxygène dans la formule du constituant donné (S. paint Technology, 30, 195, 1967, « The three dimensional solubility parameter –Key to paint component affinities »).

La fraction volumique de la phase hydrophile, dispersée dans l'émulsion selon l'invention va de 10 à 90% par rapport au volume total de l'émulsion. Elle peut être exclusivement glycolique ou hydroglycolique, étant entendu que la DHEA, et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, y sont de préférence solubilisés.

La proportion volumique de glycols (par rapport au volume total de la phase dispersée)

se situe entre 10 et 100%, par exemple entre 30 et 100%, en particulier entre 60 et 100%, et de préférence entre 80 et 100%.

En vue d'une application cosmétique, on utilisera de préférence entre 30 et 50% de glycols (proportion par rapport au volume total de la phase dispersée).

Il est également possible de caractériser un mode de réalisation préféré de l'invention en se rapportant à l'activité en eau (a_w) de la phase hydrophile dans la composition selon l'invention.

10

L'invention se rapporte ainsi également, de façon particulière, à une composition telle que définie précédemment, caractérisée en ce que l'activité en eau a_w de la phase hydrophile est inférieure à 0,85.

15 L'activité en eau a_w d'un milieu contenant de l'eau est le rapport de la pression de vapeur d'eau du produit « P_{H_2O} produit » et de la pression de vapeur de l'eau pure « P_{H_2O} pur » à la même température. Elle peut être exprimée aussi comme le rapport du nombre de molécules d'eau « N_{H_2O} » sur le nombre de molécules totales « $N_{H_2O} + N_{\text{corps dissous}}$ », qui tient compte de celles des corps dissous « $N_{\text{corps dissous}}$ ».

20 Elle est donnée par les formules suivantes :

$$a_w = \frac{P_{H_2O} \text{ produit}}{P_{H_2O} \text{ pur}} = \frac{N_{H_2O}}{N_{H_2O} + N_{\text{corps dissous}}}$$

25

On peut utiliser différentes méthodes pour mesurer l'activité en eau a_w . La plus courante est la méthode manométrique par laquelle on mesure directement la pression de vapeur.

30 De manière classique, une composition cosmétique ou dermatologique a une activité en eau située autour de 0,95 à 0,99. Une activité en eau inférieure à 0,85 représente une diminution notable.

Les émulsifiants (ou tensio-actifs ou surfactants) sont des substances naturelles ou synthétiques formées d'une partie hydrophile ou polaire et d'une partie lipophile ou

35

apolaire. Ce sont des molécules amphiphiles puisqu'elles ont une double polarité. Les émulsionnants sont caractérisés par leur HLB ; si le HLB est élevé, la fraction hydrophile est prédominante, si le HLB est faible, la partie lipophile prédomine.

- 5 Parmi ces émulsionnants, on inclut de façon préférée les émulsionnants polymériques qui se caractérisent par une masse molaire élevée et une structure non linéaire qui permet un ancrage plus important à l'interface eau/huile que celui obtenu avec les émulsionnants de type monomère.

- 10 Les émulsionnants qu'il est possible d'utiliser selon l'invention, seuls ou en mélange, sont ceux permettant de faire des émulsions inverses et ayant une HLB inférieure à 7.

D'une façon générale les émulsionnants préférés sont les organopolysiloxanes tels que :

- 15 - E1) Poly Alkyl méthicone Copolyols (Poly alkyl méthylsiloxane oxyalkylénés éventuellement réticulés) contenant :

des chaînes Alkyle de C6 à C20, saturées ou non, linéaires ou ramifiées

un motif Polyoxyéthyléné de 1 à 50 OE (Oxyde d'Ethylene)

et/ou

20

un motif Polyoxypropyléné de 1 à 50 OP (Oxyde de Propylène)

- E2) Poly Alkyl diméthyl méthylsiloxane oxyalkylénés contenant :

des chaînes alkyle de C6 à C20, saturées ou non, linéaires ou ramifiées

- 25 un motif Polyoxyéthyléné de 1 à 50 OE

et/ou

un motif Polyoxypropyléné de 1 à 50 OP

- Les organopolysiloxanes de la composition de l'invention contiennent notamment un
- 30 ou plusieurs groupements oxyalkylénés et en particulier oxyéthylénés (OE), par exemple de 1 à 40 motifs oxyalkylénés, de préférence de 1 à 20, mieux de 10 à 20, de façon plus préférée de 12 à 20 et encore mieux de 12 à 18 motifs oxyalkylénés, pouvant former des chaînes polyoxyalkylènes et notamment polyoxyéthylènes. Ces groupements peuvent être pendants ou en bout de chaîne. Les atomes de silicium
- 35 portant ces groupements sont avantageusement au nombre d'environ 1 à 10 et mieux

de 1 à 6. La structure siliconée formant le squelette polymérique de l'organopolysiloxane à groupement(s) oxyalkyléné(s) est avantageusement une structure polydiméthylsiloxane (PDMS) dont éventuellement une partie des groupes méthyle est substituée par des groupements alkyle en C2 à C30 et de préférence en C8 à C24, et mieux de C10 à C20 ou phényle, soit en bout de chaîne soit pendants.

Avantageusement, on utilisera donc comme émulsionnants de type E1 ou E2 les émulsionnants siliconés comme les alkyldiméthicone copolyols tels que l' Abil EM-90, ou le mélange de diméthicone copolyol et cyclométhicone, vendu par la société Dow Corning sous la dénomination 3225C Formulation Aid, le laurylméthicone copolyol vendu sous le nom d'Emulsifier 10 par Dow Corning, ou des mélanges à base d'un polymère siliconé tel que le cetyl diméthicone copolyol avec du polyglyceryl-4 isostéarate et de l'hexyl laurate vendu sous le nom d'Abil WE09 par la société Goldschmidt, l'Abil EM 97 de Goldschmidt (Diméthicone copolyol & cyclométhicone), le Wacker SPG 128 VP de Wacker (cyclométhicone et octyldiméthicone methoxy glycosyl), ou encore le Silwax WD-IS (Diméthicone copolyol iso-stearate)

E3) les mono ou polyalkylesters siloxanes, par exemple le Silwax S de Lambent (Diméthiconol stearate),

20

E4) les esters d'acide alkoxylés carboxyliques comme les alkylesters polyhydroxylés de PEG, par exemple l'Arlacel P 135 de Uniqema (PEG-30 dipolyhydroxystearate).

On utilisera de préférence les émulsionnants de HLB compris entre 2 et 7, préférentiellement un émulsionnant E/H siliconé de HLB compris entre 2 et 7, préférentiellement un émulsionnant E/H siliconé polymérique de HLB compris entre 2 et 7.

L'émulsion inverse de l'invention peut être en variante réalisée et stabilisée de façon avantageuse avec les émulsionnants ou les associations à caractère émulsionnant suivantes.

1) l'association d'un organopolysiloxane élastomère réticulé oxyalkyléné et d'un polymère poly(acide 2-acrylamido 2-méthylpropane sulfonique) réticulé et au moins partiellement neutralisé.

35

En particulier, l'organopolysiloxane à groupement(s) oxyalkyléné(s) peut comporter un ou plusieurs squelette(s) siliconé(s) relié(s) entre eux par un ou plusieurs groupements oxyalkylénés et de préférence oxyéthylénés tels que définis précédemment, ou par un ou plusieurs groupements alkylénés, le nombre de groupement alkyléné allant de 1 à 30 et de préférence de 1 à 20. De préférence, il comporte au moins deux squelettes polymériques liés entre eux.

Avantageusement, le ou les squelettes siliconés des organopolysiloxanes de la composition selon l'invention comportent de 26 à 80 atomes de silicium. Les organopolysiloxanes élastomères utilisés dans la composition conforme à l'invention sont partiellement ou totalement réticulés et de structure tridimensionnelle. Inclus dans une phase lipophile, ils se transforment, selon le taux de phase lipophile utilisé, d'un produit d'aspect spongieux lorsqu'ils sont utilisés en présence de faibles teneurs en phase lipophile, en un gel homogène en présence de quantités de phase lipophile plus élevées. La gélification de la phase lipophile par ces élastomères peut être totale ou partielle. Ces organopolysiloxanes élastomères peuvent se présenter sous forme de poudre, les particules constituant cette poudre ayant une taille allant généralement de 0,1 à 500 μm , de préférence de 3 à 200 μm et mieux de 3 à 50 μm , et pouvant être sphériques, plates ou amorphes avec, de préférence, une forme sphérique. Ils peuvent aussi se présenter sous forme de gel anhydre contenant l'organopolysiloxane élastomère dispersé dans une phase huileuse. Les organopolysiloxanes de la composition de l'invention sont par exemple celui commercialisé sous la référence KSG 21 par la société Shin Etsu ou le produit de l'exemple 3 (exemple de synthèse) du brevet US-5,412,004.

2) les dérivés alkylesters et alkylethers de polyglycérol, des esters de polyéthylène glycols, des alkylesters de sorbitane, des sels métalliques d'acides gras, comme le diisostéarate de diglycérol et le monooléate de sorbitan (Span 80 de Uniqema)

3) Les oligomères et polymères constitués d'une partie apolaire polyoléfinique et d'au moins une partie polaire. Ils peuvent présenter une structure de type bloc ou peigne.

La partie apolaire polyoléfinique comprend au moins 40 atomes de carbone et de préférence de 60 à 700 atomes de carbone. Il est important que cette partie comporte

au moins 40 atomes de carbone pour atteindre le but de l'invention. Si y a moins de 40 atomes de carbone, on n'obtient pas un système bien stable. Cette partie apolaire peut être choisie parmi les polyoléfines telles que les oligomères, les polymères et/ou les copolymères d'éthylène, d'éthylène, de propylène, de 1-butène, d'isobutène, de 1-pentène, de 2-méthyl-1-butène, de 3-méthyl-1-butène, de 1-héxène, de 1-heptène, de 1-octène, de 1-décène, de 1-undécène, de 1-dodécène, de 1-tridécène, de 1-tetradécène, de 1-pentadécène, de 1-hexadécène, de 1-heptadécène et de 1-octadécène. Ces polyoléfines sont hydrogénées ou non.

- 10 Par ailleurs, les oligomères ou polymères dérivés de polyoléfine utilisés dans la composition de l'invention comportent au moins une partie polaire. Cette partie polaire confère aux dérivés de polyoléfines des propriétés amphiphiles. Ainsi, ces oligomères ou polymères abaissent la tension interfaciale (eau / huile, c'est-à-dire entre phase aqueuse et phase huileuse) d'au moins 10 mN/m quand ils sont présents à une
- 15 concentration de 0,01% en poids par rapport au poids total de la phase huileuse. Par exemple, la polyoléfine à terminaison succinique décrite ci après et commercialisée sous la dénomination L2724 par la société Lubrizol, à une concentration de 0,01% en poids par rapport au poids total de la phase huileuse, abaisse la tension interfaciale de 15 mN/m à l'interface d'une phase aqueuse constituée d'une solution aqueuse à 1% de
- 20 MgSO_4 , et d'une phase huileuse comportant un mélange d'huiles (isohexadécane/polyisobutène hydrogéné/silicone volatile dans un rapport 8/6/4).

La partie polaire des émulsionnants oligomères ou polymères de l'invention peut être anionique, cationique, non ionique, zwitterionique ou amphotère. Elle est par exemple

25 constituée de polyalkylène glycols ou de polyalkylène imines, ou encore d'acides ou de diacides carboxyliques, de leurs anhydrides ou de leurs dérivés, et leurs mélanges. Des émulsionnants oligomères ou polymères à partie polaire acide carboxylique peuvent être par exemple issus de la réaction entre une polyoléfine et au moins un acide ou anhydride carboxylique choisi dans le groupe comprenant l'acide maléique,

30 l'anhydride maléique, l'acide fumarique, l'acide itaconique, l'acide citraconique, l'acide mésoaconique, l'acide aconitique. De préférence, la partie polaire est constituée par l'acide ou l'anhydride succinique, leurs dérivés esters ou amides, les sels d'ions alcalins, alcalino-terreux ou organiques correspondants, ou bien encore par du polyoxyéthylène.

Les émulsionnants dérivés de polyoxyéthylène peuvent être par exemple choisis parmi les polymères diblocs polyisoprène-polyoxyéthylène, les polymères poly(éthylène-co-propylène)-polyoxyéthylène et leurs mélanges. Ces polymères sont décrits dans la publication de Allgaier, Poppe, Willner, Richter (Macromolecules, 1997, vol. 30, p.1582-1586).

Les émulsionnants dérivés d'acide ou d'anhydride succinique peuvent être choisis notamment parmi les dérivés polyoléfines d'acide ou d'anhydride succinique décrits dans les brevets US-4,234,435, US-4,708,753, US-5,129,972, US-4,931,110, GB-2,156,799 et US-4,919,179 incorporés ici pour référence. La partie polyoléfine peut être constituée par exemple de polyisobutylène, hydrogéné ou non, de poids moléculaire allant de 400 à 5000. Dans le polyisobutylène à terminaison succinique ainsi obtenu, la partie succinique peut être estérifiée, amidifiée ou sous forme de sel, c'est-à-dire qu'elle peut être modifiée par des alcools, des amines, des alcanolamines ou des polyols, ou encore se trouver sous forme de sels de métal alcalin ou alcalino-terreux, d'ammonium ou encore de base organique comme les sels de diéthanolamine et de triéthanolamine. Les polyoléfines à terminaison succinique estérifiée ou amidifiée sont des produits de réaction de (a) une polyoléfine à terminaison succinique, et de (b) une amine ou un alcool, pour former une amide ou un ester. Le terme « amine » utilisé ici comprend tous types d'amines dont les alcanolamines. Il peut s'agir par exemple de mono-amines primaires, secondaires ou tertiaires, ces amines pouvant être aliphatiques, cycloaliphatiques, aromatiques, hétérocycliques, saturées ou insaturées. Par ailleurs, les alcools peuvent être des mono- ou poly-alcools. Les mono-alcools comprennent les alcools aliphatiques primaires, secondaires ou tertiaires, et les phénols. Les poly-alcools peuvent être par exemple choisis parmi les poly-alcools aliphatique, cycloaliphatiques, aromatiques et hétérocycliques. Les polyoléfines à terminaison succinique modifiée (estérifiée ou amidifiée) et leur procédé de préparation sont décrits en particulier dans le document US-4,708,753 qui est incorporé ici pour référence.

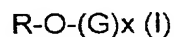
30

Comme polyoléfines à terminaison succinique, on peut citer notamment les polyisobutylènes à terminaison succinique modifiée, tels que les produits commercialisés sous les dénominations L2724 et L2721 par la société Lubrizol. Un autre exemple d'émulsionnant polymérique utilisable dans l'invention est le produit de la réaction de l'anhydride maléique avec le polyisobutylène, tel que le produit

35

commercialisé sous la dénomination Glissopal SA par la société BASF. La quantité d'oligomère(s) ou de polymère(s) émulsionnant(s) dans la composition de l'invention peut aller par exemple de 0,1 à 10 % en poids de matière active, de préférence de 0,5 à 5 % en poids et mieux de 1 à 3 % en poids par rapport au poids total de la composition. On peut utiliser un ou plusieurs oligomères ou polymères dérivés de polyoléfines. Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, les oligomères ou polymères dérivés de polyoléfines sont les seuls émulsionnants utilisés dans la composition selon l'invention.

- 4) Les alkylpolyglycosides ayant un HLB inférieur à 7, associés à un polydiméthylsiloxane oxyalkyléné. La chaîne alkyle de l'alkylpolyglycoside comporte de préférence de 14 à 22 atomes de carbone et peut être notamment une chaîne linéaire insaturée ou une chaîne ramifiée, et plus particulièrement la chaîne oléyle ou isostéaryle. Les alkylpolyglycosides utilisés selon la présente invention peuvent être plus particulièrement représentés par la formule générale (I) suivante :



dans laquelle R représente un radical alkyle linéaire insaturé ou un radical alkyle ramifié, comportant de 14 à 24 atomes de carbone, G représente un sucre réduit comportant de 5 à 6 atomes de carbone, et x désigne une valeur allant de 1 à 15. Des alkylpolyglycosides préférés selon la présente invention sont des composés de formule (I) dans laquelle R désigne plus particulièrement un radical alkyle comportant de 16 à 22 atomes de carbone, G désigne le glucose, le fructose ou le galactose, x est une valeur allant 1 à 4 et plus particulièrement de 1 à 2. Selon l'invention, dans la formule (I), R est un radical alkyle linéaire insaturé (c'est-à-dire radical alkylène) ou un radical alkyle ramifié. Le radical alkyle insaturé peut comprendre une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et en particulier une ou deux insaturations éthyléniques. Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, le radical R comporte 18 atomes de carbone et désigne notamment un radical oléyle (radical insaturé en C18) ou isostéaryle (radical saturé en C18), G désigne le glucose et x est une valeur allant de 1 à 2. L'alkylpolyglycoside utilisé dans l'émulsion de l'invention est de préférence choisi dans le groupe comprenant l'isostéaryl-glucoside, l'oléyl-glucoside et leurs mélanges. Les polydiméthylsiloxanes oxyalkylénés considérés sont ceux décrit paragraphe E1 ci-dessus.

La composition selon l'invention contiendra notamment, exprimé en pourcentage en poids, de 0,5 à 8% d'émulsifiant, par exemple de 0,5 à 5 %, de préférence entre 3 et 5 %, par rapport au poids total de la composition.

- 5 Par ailleurs, de façon avantageuse, pour améliorer la stabilité de la dispersion, il est possible de compléter le ou les émulsifiants principaux décrits plus haut par un ou plusieurs co-émulsifiants ayant une HLB supérieure à 6. Le rapport (co-émulsifiant / émulsifiant) sera avantageusement inférieur à 1,5 et de préférence inférieur à 0,75.

10

A titre d'exemple, on peut citer les :

- Alkyl ou poly alkyl esters de sorbitan polyoxyéthylénés ou non avec entre 1 et 5 chaînes alkyles entre C10 et C20 saturées ou non, ramifiées ou non, et avec de 0 à 40 OE (par exemple : monolaurate de sorbitane 20OE ou monooléate de sorbitan 200 OE
- 15 (Tween 80 de Uniqema))
- Alkyl ou poly alkyl éthers ou esters polyoxyéthylénés avec entre 1 et 5 chaînes alkyles entre C10 et C20 saturées ou non, ramifiées ou non et avec de 0 à 40 OE (cétéareth-20 (Eumulgin B2 de Cognis), ou le stéareth (Brij 78) 20 OE)
- Les Alkyl ou poly alkyl mono ou polyglucosides éthoxylés et estérifiés avec entre 1
- 20 et 5 chaînes alkyles entre C6 et C20 saturées ou non, ramifiées ou non et de 1 à 10 motifs de glucose (par exemple, le PEG-20 methylglucose sesqui stéarate (Glucamate SSE-20 de Amerchol)).
- Les Alkyl ou poly alkyl esters ou éthers de polyglycérol avec entre 1 et 5 chaînes alkyles entre C10 et C20 saturées ou non, ramifiées ou non et de 1 à 8 motifs glycérol
- 25 (par exemple le polyglycéryl 4 - isostéarate ou le PEG-8 stéarate (Myrj 45))

Enfin, il est possible d'ajouter de façon avantageuse dans la phase dispersée, de 0 à 10% en poids, par rapport au poids total de la formulation, d'un co-solvant de la DHEA ayant une température d'évaporation inférieure à 100°C, de préférence des alcools

30 hydrophiles linéaires ou ramifiés de C1 à C4, comme l'éthanol et l'isopropanol.

De façon intéressante, la préparation de l'émulsion selon l'invention s'est avérée ne nécessiter que peu d'énergie mécanique ou thermique par rapport aux préparations d'autres émulsions inverses déjà connues.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les humectants comme la glycérine et le sorbitol, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les épaississants de phase grasse, les conservateurs les antioxydants, les électrolytes, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase lipophile ou dans la phase hydrophile. Ces adjuvants, ainsi que leurs concentrations, doivent être tels qu'ils ne nuisent pas aux propriétés cosmétiques ou dermatologiques de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, dans la composition selon l'invention.

Comme matières grasses utilisables pour la phase lipophile continue dans les émulsions selon l'invention, on peut utiliser les huiles, et notamment les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras tels que l'alcool cétyle, des acides gras, des cires et des gommes et en particulier les gommes de silicone.

De façon préférée, on utilise des matières grasses non oxydables pour les huiles de la phase lipophile continue, qui sont préférentiellement choisies parmi celles de type siliconé, celles de type ester ou celles de type minéral.

D'une façon préférée, la phase lipophile est non solvante de la DHEA.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras et la silice hydrophobe.

Comme actifs, on peut utiliser notamment les isoflavonoïdes, les inhibiteurs de métalloprotéinase, les caroténoïdes, les composés anti-glycation, les inhibiteurs de NO-synthase, les vitamines, les agents desquamants, les composés augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes, les composés anti-irritants, les composés diminuant l'irritation d'origine neurogène, les composés myorelaxants et les dépigmentants.

La composition selon l'invention a un toucher cosmétiquement acceptable, une bonne tolérance cutanée, une stabilité (par stabilité, on entend la stabilité physique, c'est à dire absence de déphasage et maintien de la taille des globules et non recristallisation de l'actif) au froid (à 4° C) et à la chaleur (45°C) sur une longue durée, par exemple sur 2 mois, avec une viscosité stable.

En particulier, l'invention concerne également une composition cosmétique ou dermatologique pour application topique sur la peau, les phanères et/ou les muqueuses, sous forme d'une émulsion inverse contenant une phase hydrophile glycolique ou hydroglycolique dispersée et une phase continue lipophile, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un milieu physiologiquement acceptable (c'est-à-dire compatible avec l'application topique sur la peau, les phanères et/ou les muqueuses), exprimé en pourcentage en poids :

- de 0,001 à 5% de DHEA et/ou de ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques
- de 30 à 100% de glycols
- de 0,5 à 8% d'émulsifiant de HLB compris entre 2 et 7,
- de 0% à 5% de coémulsifiant de HLB supérieur à 6,
- de 0 à 50% d'eau, par exemple de 0 à 30% d'eau,

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la phase hydrophile dispersée a une activité en eau inférieure à 0,85.

30

L'invention s'étend également à une composition qui est une émulsion triple de type phase hydrophile/phase lipophile/phase hydrophile comportant une phase hydrophile externe, et une phase lipophile constituant avec une phase hydrophile interne une émulsion inverse (dite émulsion inverse primaire dans le cadre de cette émulsion triple)

35 selon l'invention.

De façon avantageuse, la présente invention se rapporte à une émulsion triple de type phase hydrophile/phase lipophile/phase hydrophile où la phase hydrophile interne de l'émulsion triple a une valeur d'activité en eau inférieure ou égale à 0,85, notamment en vue d'améliorer la stabilité de l'actif présent dans la phase hydrophile interne.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, la valeur d'activité en eau inférieure ou égale à 0,85 est obtenue par incorporation d'une quantité efficace de glycol. On entend par quantité efficace une quantité suffisante de polyol pour obtenir une faible valeur d'activité en eau, c'est-à-dire une valeur d'activité en eau inférieure ou égale à 0,85.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, l'émulsion inverse primaire constitue de 20 à 35 % et plus particulièrement environ 25 % en poids de l'émulsion triple.

L'émulsion triple est préparée de manière classique par préparation de l'émulsion primaire et incorporation d'une quantité déterminée de l'émulsion primaire dans la phase hydrophile externe.

L'invention s'étend aussi à une émulsion triple de type phase hydrophile/phase lipophile/phase hydrophile comportant une phase hydrophile externe, une phase lipophile constituant avec une phase hydrophile interne une émulsion inverse (dite émulsion inverse primaire dans le cadre de cette émulsion triple) selon l'invention comportant une phase hydrophile externe gélifiée contenant :

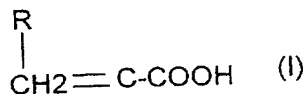
- 1) au moins un copolymère émulsionnant constitué d'une fraction majoritaire d'un monomère acide carboxylique monooléfiniquement insaturé en C₃-C₆ ou de son anhydride et d'une fraction minoritaire de monomère ester gras d'acide acrylique, et
- 2) au moins un poly-(acide acrylamidométhyl propane sulfonique) réticulé.

Par ailleurs, selon un mode préféré de réalisation de l'invention, la phase lipophile de l'émulsion triple selon l'invention contient au moins une huile de silicone et/ou un émulsionnant siliconé.

Les copolymères émulsionnants utilisables dans l'émulsion triple, selon la présente invention sont préparés en polymérisant une quantité prépondérante d'un monomère carboxylique monooléfiniquement insaturé ou de son anhydride, à une quantité plus faible de monomère ester acrylique à chaîne grasse. On entend par chaîne grasse un radical alkyle linéaire ou ramifiée, comportant de 8 à 30 atomes de carbone.

La quantité de monomère carboxylique ou de son anhydride va, de préférence, de 80 à 98 % en poids et plus particulièrement de 90 à 98 % en poids, tandis que le monomère ester acrylique est présent dans des quantités allant de 2 à 20 % en poids et plus particulièrement de 1 à 10 % en poids, les pourcentages étant calculés par rapport au poids des deux monomères.

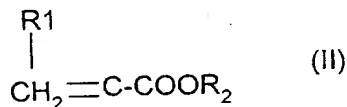
Les monomères carboxyliques préférentiels sont choisis parmi ceux répondant à la formule (I) suivante :



où R désigne l'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxyle, un groupe lactone, un groupe lactame, un groupe cyanogène ($-\text{C}=\text{N}$), un groupe alkyle monovalent, un groupe aryle, un groupe alkylaryle, un groupe aralkyle ou un groupe cycloaliphatique.

Les monomères carboxyliques particulièrement préférés sont choisis parmi l'acide acrylique, l'acide méthacrylique ou leurs mélanges.

Les monomères esters acryliques à chaîne grasse sont préférentiellement choisis parmi ceux répondant à la formule (II) suivante :



où R_1 est choisi dans le groupe formé par l'hydrogène, le radical méthyle et le radical éthyle, et R_2 est un radical alkyle en C_8-C_{30} .

Les monomères esters particulièrement préférés sont ceux pour lesquels R_1 est l'hydrogène ou un radical méthyle et R_2 est un radical alkyle en $C_{10}-C_{22}$.

5 Les copolymères émulsionnants peuvent être éventuellement réticulés à l'aide d'un agent réticulant utilisé en une quantité allant de 0,1 à 4 %, de préférence de 0,2 à 10 % en poids par rapport au poids total de monomères carboxyliques et de monomères esters acryliques. L'agent réticulant est choisi parmi les monomères polymérisables contenant un groupe $CH_2=C-$ polymérisable et au moins un autre groupe polymérisable, dont les liaisons insaturées ne sont pas conjuguées l'un par rapport à
10 l'autre.

Les copolymères émulsionnants de l'invention sont décrits dans la demande EP-A-0268164 et sont obtenus selon les méthodes de préparation décrites dans ce même document.

15 Les copolymères émulsionnants particulièrement préférés sont ceux présentant une viscosité mesurée au viscosimètre BROOKFIELD dans une solution d'eau à 2% et à 25° C, inférieure ou égale à 5000 cps (5 Pa.s) et plus préférentiellement de l'ordre d'environ 3000 cps (3 Pa.s).

20 On utilise plus particulièrement un copolymère acrylate/ $C_{10}-C_{30}$ -alkylacrylate et notamment celui vendu sous le nom PEMULEN TR 1 par la Société GOODRICH.

Le copolymère émulsionnant est utilisé dans l'émulsion triple selon l'invention en une
25 concentration allant, par exemple, de 0,05 à 3 % et de préférence de 0,1 à 1 %, et mieux de 0,2 à 0,6 % du poids total de l'émulsion.

L'invention couvre également l'utilisation de la nouvelle émulsion inverse telle que décrit précédemment en cosmétique et en dermatologie.

30 La composition trouve ainsi une application en cosmétique notamment pour traiter et/ou protéger la peau, les muqueuses ou les fibres kératiniques, c'est à dire les cheveux et les cils.

La composition selon l'invention trouve également une application dans la prévention et/ou le traitement des signes du vieillissement cutané chronologique ou actinique ainsi que dans le traitement de certaines pathologies.

5 La présente invention concerne donc également l'utilisation cosmétique de la composition mentionnée ci-dessus pour prévenir et/ou traiter le vieillissement chronologique ou actinique, en particulier :

- pour prévenir ou réduire l'aspect papyracé de la peau, et/ou
- 10 - pour améliorer l'homogénéité de la couleur de la peau et/ou pour blanchir la peau et/ou raviver l'éclat du teint, et/ou
- pour traiter les rides et ridules, et/ou
- pour lutter contre le relâchement cutané, et/ou
- pour lutter contre ou prévenir l'atrophie de la peau et des muqueuses,
- 15 - pour lutter contre la sécheresse de la peau.

Elle concerne aussi l'utilisation de cette composition pour le traitement cosmétique du cuir chevelu, en particulier pour prévenir ou traiter la canitie.

20 La présente invention concerne également l'utilisation cosmétique de la composition selon l'invention pour atténuer les taches pigmentaires

L'invention s'étend par ailleurs à l'utilisation d'une composition selon l'invention pour fabriquer une préparation pharmaceutique, notamment pour fabriquer une préparation
25 pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter l'atrophie de la peau ou des muqueuses, en particulier destinée à prévenir ou à traiter l'atrophie vulvaire ou vaginale.

L'invention couvre également les préparations pharmaceutiques et les médicaments
30 obtenus à partir des compositions selon l'invention.

L'invention sera maintenant illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Dans ces exemples, les quantités sont indiquées en pourcentage pondéral, sauf indication contraire.

EXEMPLES

Dans les compositions ci-après (Exemples 1 à 6) les proportions des différents constituants sont exprimées en pourcentages en poids. Elles sont préparées de la façon suivante :

Préparation de la Phase B1 :

La DHEA est solubilisée dans le Propylène Glycol.

Préparation de la Phase B2 :

10 L'électrolyte (MgSO_4 ou NaCl) est dissout dans l'eau.

Additionner les Phases B2 et B3 à la phase B1 et chauffer à 50°C .

Préparation de la Phase A :

Les constituants hydrophobes sont mélangés et chauffés à 50°C .

15

La Phase B est incorporée à la Phase A sous agitation mécanique modérée.

La DHEA utilisable selon l'invention est par exemple disponible auprès de la société AKZO NOBEL

20

Exemple 1:

Phase A :

	Emulsifier 10 (lauryl methicone copolyol)	5.00 %
25	Cyclomethicone	15.00 %
	Huile de paraffine légère	15.00 %
	Alcool cétostéarylique	3.00 %

Phase B1 :

30	Propylène Glycol	19.00 %
	Dipropylène Glycol	32.00 %
	Glycérine	10.00 %
	DHEA	1.00 %

35

Exemple 2:

Phase A :

	Emulsifier 10 (lauryl methicone copolyol)	3.00 %
5	Cyclomethicone	10.00 %
	Huile de Paraffine	10.00 %
	Ceteareth-20	1.00 %

Phase B1 :

10	Propylène Glycol	75.00 %
	DHEA	1.00 %

Exemple 3 :

15

Phase A :

	Emulsifier 10 (lauryl methicone copolyol)	3.00 %
	Cyclométhicone	10.00 %
	Cétéaryl isononanoate	7.00 %
20	Huile de Paraffine	3.00 %
	Cétéareth-20	1.00 %

Phase B1 :

	Propylène Glycol	58.00 %
25	DHEA	2.00 %

Phase B2 :

	Eau	10.00 %
	MgSO4	1.00 %

30

Phase B3 :

	Ethanol	5.00 %
--	---------	--------

Exemple 4 :

Phase A :

	Emulsifier 10 (lauryl methicone copolyol)	3.00 %
5	Cyclomethicone	15.00 %
	C12-C15 Alkyl Benzoate	15.00 %

Phase B1 :

	Propylène Glycol	56.00 %
10	DHEA	1.00 %

Phase B2 :

	Eau	10.00 %
15		

Exemple 5 :

Phase A :

	Diméthicone copolyol et Cyclométhicone	3.00 %
20	Cyclométhicone	10.00 %
	Cétéaryl Isononanoate	7.00 %
	Huile de Paraffine	3.00 %
	Cétéareth-20	1.00 %
	Stéarate de Zinc	1.00 %
25		

Phase B1 :

	Propylène Glycol	48.00 %
	DHEA	1.00 %

30 Phase B2 :

	Eau	20.00 %
	NaCl	1.00 %

Phase B3 :

35	Ethanol Rectapur	5.00 %
----	------------------	--------

Exemple 6:

Phase A :		
5	Alkylméthicone copolyol	3.00 %
	Cyclomethicone	10.00 %
	Cetearyl Isononanoate	7.00 %
	Huile de Paraffine	3.00 %
	Ceteareth-20	1.00 %
10	Phase B1 :	
	Propylène Glycol	49.30 %
	DHEA	1.00 %
15	Phase B2 :	
	Eau	20.00 %
	MgSO4	0.70 %
	Phase B3 :	
20	Ethanol	5.00 %

Données Rhéologiques de la formule de l'exemple 6:

On a utilisé un rhéomètre HAAKE VT 510 avec un mobile de mesure SVDIN. Les rhéogrammes ont été réalisés à 25°C en faisant varier la vitesse de cisaillement avec le temps, et en mesurant la contrainte. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

	Seuil d'écoulement (τ_o) en Pa à température ambiante	Seuil d'écoulement (τ_o) en Pa à 45°C
T = 0	61	/
T=1 mois	52	Non réalisé
T=2 mois	52	48

Par seuil d'écoulement (τ_0), on entend la force nécessaire (contrainte de cisaillement minimum) pour vaincre les forces de cohésion du type Van der Waals et provoquer l'écoulement. Ces données indiquent que la viscosité du produit est stable 2 mois à température ambiante et à 45°C.

5

Exemple 7 :

Phase A

Mélange à base de cétyl diméthicone copolyol avec du

10	polyglycéryl-4 isostéarate et de l'hexyl laurate (Abil WE 09 de Goldschmidt)	3.5	%
	Polyisobutène hydrogéné	16.5	%
	Diméthicone (PM 250000)	4	%

Phase B

15	Dipropylène glycol	35	%
	Propylène glycol	24	%
	DHEA	1	%
	Eau distillée	15	%

20

La DHEA a été préalablement solubilisée dans le dipropylène glycol et les autres constituants de la phase B ont ensuite été ajoutés pour constituer celle ci.

La phase B est introduite dans la phase A sous agitation type pale ou rotor stator. L'émulsion est faite à une température inférieure à 40°C. On obtient alors une

25 composition légèrement visqueuse, stable, ne montrant pas de recristallisation de la DHEA après au moins 15j à 4°C

Exemples 8 à 14 : Compositions contenant de la 7- α -OH-DHEA

30 D'une façon analogue à celle décrite précédemment, il est possible de préparer les compositions correspondantes aux exemples 1 à 7 mais où on utilise à la place de la DHEA son dérivé métabolique : la 7- α -OH-DHEA.

Exemples 15 à 21 : Compositions contenant de la 7-céto-DHEA

35

D'une façon analogue à celle décrite précédemment, il est possible de préparer les compositions correspondantes aux exemples 1 à 7 mais où on utilise à la place de la DHEA son dérivé métabolique : la 7-céto-DHEA.

5 Exemple 22 :

Etude de la libération et la pénétration de la DHEA dans une formulation selon l'invention.

Protocole :

- 10 La libération pénétration in vitro de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques dans des compositions selon l'invention peut être évaluée sur de la peau humaine totale.

- 15 La formulation testée est appliquée pendant 16 heures sur des cellules de diffusion en verre (3 mL; 1 cm²). La peau totale non dermatomée a été utilisée. La peau a été fixée sur une cellule de diffusion, le derme étant en contact avec une solution saline physiologique supplémentée à 0.25 % (p/p) par un émulsionnant (liquide récepteur). Le système a été maintenu en mode statique (pas de renouvellement du liquide récepteur en fonction du temps).

20

Des plasties abdominales et/ou mammaires provenant d'opérations de chirurgie esthétique ont été utilisées. La formulation est appliquée sur ces trois prélèvements de peau différents à raison de 10 mg de formulation par cm². Les applications ont été réalisées sans occlusion. Les applications étant réalisées en duplicate, les formulations

- 25 ont donc été appliquées 6 fois au total.

A la fin du temps d'application, pour chaque cellule de diffusion, l'excès de surface est enlevé, le liquide récepteur et la peau sont prélevés. L'épiderme (stratum corneum inclus) est séparé du derme. Pour chaque formulation testée, un bilan total du principe

30 actif est calculé en tenant compte de l'excès et des quantités retrouvées dans la peau et dans le liquide récepteur. Les concentrations de principe actif sont déterminées grâce à un dosage HPLC avec à une détection APCI/MS/MS (limite de quantification : 10 ng.mL⁻¹).

Résultat : il est notamment montrée que la formulation selon l'invention permet de retrouver de façon importante dans la peau des quantités de DHEA.

Exemple 23 : Mesure de la Tolérance cutanée

5

Protocole :

Des applications topiques des compositions selon l'invention sont répétées durant 2 semaines sur l'oreille droite des souris face interne (excepté durant le week end).

- 10 Les formulations sont mises dans des tubes, ceux-ci étant stockés à température ambiante. Chaque tube est identifié par une étiquette où figureront le numéro d'étude, le nom du produit, le numéro de formulation, la dose et la date de péremption.

- 15 Les animaux utilisés sont des souris Balb/C Albinos Consanguine femelles âgées de 7 - 8 semaines en début d'étude provenant d'IFFA CREDO, France, par lots de 8 souris. Les animaux sont maintenus en acclimatation au moins 5 jours avant le début de l'étude.

- 20 Les animaux sont pesés à J1, à la mise en étude et mis en cage individuelle.

20 µL des compositions à tester sont appliquées sur l'oreille droite des souris, face interne, à l'aide d'une multipette (Eppendorf 4780 réglée sur la position 2, munie de son embout Combitip Eppendorf 0.5 mL).

- 25 Les traitements se font à raison d'une application par jour, 5 jours par semaine durant 2 semaines, la durée du traitement étant variable en fonction des résultats de l'irritation.

- 30 Les animaux sont observés à J1 avant le premier traitement, et tous les deux jours jusqu'à la fin de l'étude.

Les mesures d'épaisseurs d'oreilles sont faites à l'aide d'un oditest et les épaisseurs d'oreilles et les observations cliniques sont notées.

Les moyennes des épaisseurs d'oreilles par lot et les aires sous courbes sont calculées et représentées par des graphes et des histogrammes correspondants. Les analyses statistiques correspondantes sont faites sur Minitab, les tests utilisés sont Mann-withney et sample-t.

5

Résultats

La composition selon l'invention testée et son placebo, appliqués dans les mêmes conditions, ne présentent pas de réponse d'irritation significative. Elle est donc considérée comme non irritante.

10

Exemple 24 : Mesure de l'activation de la lipogénèse par les formulations selon l'invention.

L'étude est menée sur des hamsters Syrien femelles. Chez ces animaux, les glandes
15 sébacées situées sur la face interne des oreilles présentent des caractéristiques proches de celles du visage chez l'homme (nombre, structure, composition du sébum).

Protocole :

Les animaux sont maintenus en cages individuelles durant toute la durée de l'étude et
20 ont accès en permanence à l'eau et à la nourriture (Hamster RJ : AURA (IOPS Han). La température des salles est de 22 +/- 2°C avec une hygrométrie de 55 +/- 15 %. Les manipulations effectuées sur les animaux sont en accord avec la législation en vigueur sur l'utilisation et la protection des animaux de laboratoire. Les hamsters reçoivent
25 unedose quotidienne des formulations à tester, des placebos, témoins négatifs ou des témoins positifs, par voie topique pendant 10 jours sur la face interne de l'oreille droite. A la fin du traitement et après prélèvement, le cartilage des oreilles droite et gauche est éliminé à l'aide d'un scalpel et on réalise des biopsies de peau d'un diamètre de 8 mm pour les analyses de composition en lipides et d'histologie.

30 Analyses :

Les différents groupes d'étude sont composés de 10 animaux : 5 animaux sont destinés à l'étude de la composition en lipides des glandes sébacées par chromatographie sur couche mince ; 5 animaux sont destinés à une analyse
35 histologique.

Analyse de la composition en lipides : la peau prélevée sur chaque animal est mise en survie dans des plaques de culture 12 puits contenant du milieu DMEM complété en sérum fœtal bovin (10%), en présence d'antibiotiques et d'antifongiques. De
5 l'acétate radiomarqué est ajouté aux cultures et celles-ci sont maintenues en incubateur à 37°C pendant une durée de 6 heures. Les biopsies sont alors récupérées, rincées à l'aide de PBS. Les lipides radiomarqués sont extraits dans différents mélanges de solvants selon la procédure de Blye & Dyer et repris dans 400 µl d'un
10 mélange dichlorométhane/ méthanol (2/1). Les échantillons sont alors déposés par groupe de 20 sur des plaques de silices 10x20 pour HPTLC à l'aide d'un robot de dépôt (Camag- ATSV). Des échantillons de standards sont également déposés en parallèle puis les plaques sont développées dans un système de migration triple. Après carbonisation au sulfate de cuivre, elles sont séchées et mises à exposer durant 16 heures dans des cassettes contenant un film « phosphorimager ». Les différents lipides
15 sont identifiés par comparaison au standard. Les fractions lipidiques sont ensuite analysées et quantifiées à l'aide du logiciel TINA et les résultats sont traités à l'aide du logiciel Excel.

Analyse histologique : les biopsies de peau sont maintenues dans des cassettes pour
20 histologie entre deux tampons de mousse imbibés de paraformaldéhyde 10% puis incluses dans de la paraffine. Elles sont coupées et colorées à l'aide d'un mélange hémalin-phloxine-safran. Les mesures d'épaisseur d'épiderme sont alors réalisées.

Résultats :

25

Il apparaît que la formulation selon l'invention permet l'induction de la lipogénèse de manière dose-dépendante sur la peau traitée tout en conservant une bonne tolérance cutanée.

REVENDEICATIONS

1. Composition contenant de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, caractérisée en ce que la composition est une émulsion inverse
5 contenant une phase hydrophile dispersée glycolique ou hydroglycolique, une phase continue lipophile et un émulsionnant de HLB compris entre 2 et 7.
2. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'émulsionnant est un émulsionnant siliconé.
- 10 3. Composition selon la revendication 2 caractérisée en ce que l'émulsionnant est choisi parmi le laurylméthicone copolyol, le cétyl diméthicone copolyol, un mélange de diméthicone copolyol et cyclométhicone ou un mélange de cétyl diméthicone copolyol avec du polyglycéryl-4 isostéarate et de l'hexyl laurate.
- 15 4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce qu'elle contient également un co-émulsionnant ayant une HLB supérieure à 6.
5. Composition selon la revendication 4 caractérisée en ce que le co-émulsionnant est
20 le cétéareth-20.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que la proportion volumique de glycol, par rapport au volume total de la phase dispersée, se situe entre 10 et 100%.
- 25 7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que en ce que la phase dispersée comprend au moins un glycol choisi parmi le propylène glycol, l'hexylène glycol et le dipropylène glycol.
- 30 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée en ce que l'activité en eau de la phase hydrophile dispersée est inférieure à 0,85.
9. Composition cosmétique ou dermatologique pour application topique sur la peau, les
35 phanères et/ou les muqueuses, sous forme d'une émulsion inverse contenant une phase hydrophile glycolique ou hydroglycolique dispersée et une phase continue

lipophile, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un milieu physiologiquement acceptable, exprimé en pourcentage en poids :

- 5 - de 0,001 à 5% de DHEA et/ou de ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques,
- de 30 à 100% de glycols,
- de 0,5 à 8% d'émulsifiant de HLB compris entre 2 et 7,
- de 0% à 5% de coémulsifiant de HLB supérieur à 6,
- de 0 à 50% d'eau, par exemple de 0 à 30% d'eau.

10

10. Composition qui est une émulsion triple de type phase hydrophile/phase lipophile/phase hydrophile comportant une phase hydrophile externe, et une phase lipophile constituant avec une phase hydrophile interne une émulsion inverse, caractérisée en ce que l'émulsion inverse est une composition telle que définie dans
- 15 l'une des revendications 1 à 9.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisée en ce qu'elle contient également un ou plusieurs actifs choisis parmi les isoflavonoïdes, les inhibiteurs de métalloprotéinase, les caroténoïdes, les composés anti-glycation, les
- 20 inhibiteurs de NO-synthase, les vitamines, les agents desquamants, les composés augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes, les composés anti-irritants, les composés diminuant l'irritation d'origine neurogène, les composés myorelaxants et les dépigmentants.

- 25 12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisée en ce qu'elle contient de la DHEA.

13. Composition selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisée en ce qu'elle contient un précurseur de la DHEA.

30

14. Composition selon la revendication 13 caractérisée en ce qu'elle contient un précurseur de la DHEA choisi parmi la Δ^5 -prégnénolone, la 17 α -hydroxy prégnénolone, la diosgénine, l'hécogénine, l'acétate d'hécogénine, le smilagénine et la sarsapogénine.

35

15. Composition selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisée en ce qu'elle contient un dérivé de la DHEA.
16. Composition selon la revendication 15 caractérisée en ce qu'elle contient un dérivé de la DHEA choisi parmi la 7- α -OH-DHEA, la 7- β -OH-DHEA, la 7-céto- DHEA, la Δ^5 – androstène-3,17-diol et la Δ^4 –androstène-3,17-dione.
17. Composition selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,001 et 20 % en poids de DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, par rapport au poids total de la composition.
18. Composition selon la revendication 17 caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,2 et 4 % en poids de DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, par rapport au poids total de la composition.
19. Utilisation cosmétique d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 dans la prévention et/ou le traitement des signes du vieillissement cutané chronologique ou actinique.
20. Utilisation cosmétique d'une composition selon l'une des revendications 1 à 18 pour traiter et/ou protéger la peau, les muqueuses ou les fibres kératiniques.
21. Utilisation cosmétique d'une composition selon l'une des revendications 1 à 18 pour prévenir ou traiter la canitie.
22. Utilisation cosmétique d'une composition selon l'une des revendications 1 à 18 pour atténuer les taches pigmentaires.
23. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour fabriquer une préparation pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter l'atrophie de la peau ou des muqueuses.
24. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 18 pour fabriquer une préparation pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter l'atrophie vulvaire ou vaginale.

25. Composition selon l'une des revendications 1 à 18 à titre de médicament.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		OA01294/BN/NR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0110398	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Composition de type émulsion inverse contenant de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés, et ses utilisations en cosmétique et en dermatologie			
LE(S) DEMANDEUR(S) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C. 635, route des Lucioles 06560 VALBONNE France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		ASTRUC	
Prénoms		Fanny	
Adresse	Rue	7, rue des Petits Ponts	
	Code postal et ville	06250	MOUGINS LE HAUT
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ORSONI	
Prénoms		Sandrine	
Adresse	Rue	Les Jardins de Mandelieu - 522, rue de Boeri	
	Code postal et ville	06210	MANDELIEU
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		FREDON	
Prénoms		Laurent	
Adresse	Rue	Chemin du Camouyer - Lotissement Les Templiers Cidex 410 Bis	
	Code postal et ville	06330	ROQUEFORT LES PINS
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 17 Juillet 2002 Christophe ANDRAN			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260299

V s r 'férences pour ce dossier (facultatif)		0401294/NR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0110398	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Composition de type émulsion inverse contenant de la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés, et ses utilisations en cosmétique et en dermatologie			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C. 635, route des Lucioles 06560 VALBONNE France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		SIMONNET	
Prénoms		Jean-Thierry	
Adresse	Rue	24, rue Léon Frot	
	Code postal et ville	75011	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RICHART	
Prénoms		Pascal	
Adresse	Rue	92, avenue d'Italie	
	Code postal et ville	75013	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
17 juillet 2002			
Christophe ANDRAL			

THIS PAGE BLANK (USPTO)